

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 913 A5

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

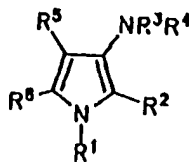
5(51) C 07 D 207/34
A 61 K 31/40

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 338 218 2	(22)	17. 11. 89	(44)	19. 03. 92
(71)	siehe (73)				
(72)	Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Gwl., DE; Knoll, Alexander, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU; Uschmajew, Alexej, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU; Rolfs, Andreas, Dipl.-Lebensm.-Chem., DE; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE; Morgenstern, Eveline, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol., DE; Scharfberg, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Arzneimittelwerk Dresden GmbH, O - 8122 Radebau DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 3-Aminopyrrolen				

(55) Antikonvulsivum; Analgetikum; Arzneimittel;
ZNS-Wirksamkeit; 3-Aminopyrrole; Herstellung;
Cyclisierung; Trimethiniumsätze; Ausgangsstoffe
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
N-substituierten 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I,
die größtenteils neu sind und bisher in dieser Stoffklasse
unbekannte pharmakologische Eigenschaften,
insbesondere antikonvulsive beziehungsweise analgetische
Wirkung, besitzen. Die Erfindung verfolgt das Ziel,
größtenteils neue N-substituierte 3-Aminopyrrole,
insbesondere solche mit in dieser Stoffklasse bisher
unbekannten antikonvulsiven oder analgetischen
Eigenschaften zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden
N-substituierte 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I
durch Cyclisierung von Trimethiniumsätzen erhalten. Die
Verbindungen besitzen ausgesprochene antikonvulsive und
auch analgetische Wirkung. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten S-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I,



in der

R¹ für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Amino-thiocarbonyl,

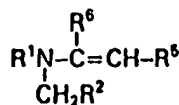
R² für Wasserstoff, Formyl, Acyl, Oxy-carbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder Amino-thiocarbonyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

R³ für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

R⁴ gleich oder verschieden von R³ für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder R³ und R⁴ zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

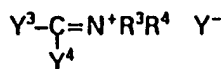
R⁵ für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R⁵ und R⁶ zusammen für eine Alkylbrücke und R⁶ für Wasserstoff, einen Alkyl oder Arylrest oder ein Halogen steht, dadurch gekennzeichnet, daß ein Enamin der allgemeinen Formel II,



II

mit der für R¹, R², R⁵ und R⁶ beziehungsweise R⁵/R⁶ erklärten Bedeutung mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Formel III



III

mit der für R³ und R⁴ beziehungsweise R³/R⁴ erklärten Bedeutung und in der Y³ und Y⁴ gleich oder verschieden Abgangsgruppen, wie beispielsweise Chlor, Aminogruppen, Alkylmercapto-, Trifloxy- oder Alkoxygruppen, und Y⁻ ein Säurerest, beispielsweise ein Halogenid, ein Sulfonat, ein Sulfat oder ein Triflat, darstellen, und gegebenenfalls mit einer Base umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Base beispielsweise ein Amin, ein Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -hydrid, ein Alkalicarbonat oder ein Metallamid verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 3-Aminopyrrolen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen und chemischen Industrie sowie in der Humanmedizin einsetzbar.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Eine antikonvulsive Wirkung an 3-Aminopyrrolen ist bisher nicht bekannt. Es ist beschrieben, daß 3-Aminopyrrole, die in 4-Stellung Aminocarbonyl- (DE 2605419) oder Carbonylgruppen (US 4 198 502) tragen als ZNS-wirksame Substanzen eingestuft wurden. Diese Wirkung ist konkret als sedierend und analgetisch benannt aber durch keinerlei Testergebnisse belegt. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte durch Modifizierung von Aminopyrrol-derivaten, die ihrerseits aus α-Aminonitrilen und β-Dicarbonylverbindungen gewonnen wurden (DE 2605419, DE 2439284, DE 2462967, DE 2462968, DE 2462963, GB 1 492 663,

US 4 198 502). Sechs Vertreter von 3-Morpholino-4-arylpyrrolcarbonsäureestern mit einem stark eingegrenzten Substituentenmuster sind durch Cyclisierung von 3-Alkoxycarbonylmethylamino-2-arylthioacrylsäuremorpholiden hergestellt worden (A. Knoll, J. Liebscher: Khim. Geterotskl. Soedin. 1985, 828). Über eine pharmakologische Wirkung derartiger Verbindungen ist bisher nichts bekannt. 3-Amino-4-arylpyrrole, deren Aminogruppe jedoch unsubstituiert ist, wurden durch Reduktion zugehöriger 3-Nitropyrrole gewonnen (J. M. Todder, B. Webster: J. Chem. Soc. 1960, 3270). 3-Amino-2,4-diphenylpyrrol entsteht bei der Kondensation von Phenacylamin mit sich selbst (S. Gabriel: Ber. dtsch. Chem. Ges. 41 [1908] 1127).

Die bekannten Verfahren beschreiben keine an der Aminogruppe substituierten 3-Amino-4-arylpyrrole, die eine antikonvulsive Wirkung besitzen. Die Substituentenvariabilität der bekannten Verfahren ist stark eingeschränkt.

Die bekannten Antikonvulsiva besitzen den Nachteil von unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität).

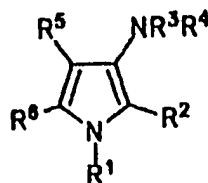
Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zu entwickeln, daß es gestattet, N-substituierte 3-Aminopyrrole mit in dieser Stoffklasse bisher nicht bekannten pharmakologischen Eigenschaften zugänglich zu machen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von N-substituierten 3-Aminopyrrolen mit bisher in dieser Stoffklasse nicht bekannten pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antikonvulsiver oder analgetischer Wirkung. Dabei wird angestrebt, geringere Nebenwirkungen, z. B. eine geringere Neurotoxizität, zu erreichen als bei den derzeitigen üblichen Antikonvulsiva.

Erfindungsgemäß, wird diese Aufgabe dadurch gelöst daß N-substituierte 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I,



in der

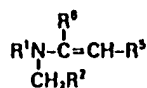
R¹ für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxycarbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Aminothiocarbonyl,

R² für Wasserstoff, Formyl, Acyl, Oxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, ein N-un-, N-mono oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder Aminothiocarbonyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

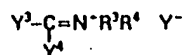
R³ für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

R⁴ gleich oder verschieden von R³ für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder R³ und R⁴ zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

R⁵ für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder R⁵ und R⁶ zusammen für eine Alkylbrücke und R⁶ für Wasserstoff, einen Alkyl oder Arylrest oder ein Halogen steht, hergestellt werden durch Umsetzung eines Enamins der allgemeinen Formel II,



mit der für R¹, R², R⁵ und R⁶ beziehungsweise R³/R⁴ erklärten Bedeutung mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Formel III



mit der für R³ und R⁴ beziehungsweise R³/R⁴ erklärten Bedeutung und in der Y³ und Y⁴ gleich oder verschiedenen Abgangsgruppen, wie beispielsweise Chlor, Aminogruppen, Alkylmercapto-, Trifloxy- oder Alkoxygruppen, und Y⁻ ein Säurerestanion, beispielsweise ein Halogenid, ein Sulfonat, ein Sulfat oder ein Triflat, darstellen, und gegebenenfalls mit einer Base, beispielsweise einem Amin, einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -hydrid, einem Alkalicarbonat oder einem Metallamid umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bis auf den 4-(p-Chlorphenyl)-3-morpholinopyrrol-2-carbonsäuremethylester, den 3-Morpholino-4-phenylpyrrol-2-carbonsäuremethylester und -ethylester, den 3-Morpholino-4-(p-tolyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethyl und -ethylester sowie den 4-(p-Anisyl)-3-morpholinopyrrol-2-carbonsäuremethylester neu. Die

erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im Test in verschiedenen Krampfmodellen eine hohe antikonvulsive Wirkung, zeichnen sich durch geringe Toxizität und vor allem einen wesentlich höheren protektiven Index aus, als derzeit bekannte handelsübliche Antikonvulsiva. Die antikonvulsive Wirkung ist überraschend, da bisher generell bei 3-Aminopyrrolen keine solche Wirkung beschrieben ist. Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Granulate oder Lösungen unter Verwendung inerte, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

Enamine der allgemeinen Formel II lassen sich in bekannter Weise aus entsprechenden Carbonylverbindungen und Aminen herstellen.

Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Synthese von N-substituierten 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten N-substituierten 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Variante A

Eine Mischung von 10mmol Enamin der allgemeinen Formel II, 12mmol Iminiumsalz der allgemeinen Formel III mit $Y^2 = Y^4 = Y = Cl$ und 20ml Methylenchlorid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 4ml Triethylamin zugegeben. Nach nochmaligem 2stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die erkaltete Mischung auf Eis gegossen. Das Endprodukt wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

Eine Mischung von 10mmol Enamin der allgemeinen Formel II, 12mmol Iminiumsalz der allgemeinen Formel III ($Y^2 =$ Ethylmercapto, $Y^4 =$ Methylmercapto und $Y^- =$ Methansulfat), 15ml Acetonitril und 4ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undecen wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf das halbe Volumen eingedunstet und mit wenig Wasser versetzt. Das 3-Aminopyrrol der allgemeinen Formel I wird abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und umkristallisiert.

Variante C

Eine Lösung von 10mmol Enamin der allgemeinen Formel II, 10mmol Iminiumsalz der allgemeinen Formel III mit $Y^2 =$ Morpholino und $Y^4 = Cl$, und $Y^- =$ Chlorid in 10ml Acetonitril wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe einer aus 0,5g Natrium und 8ml Ethanol hergestellten Natriumalkoholatlösung wird noch 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, und neutralisiert. Das Endprodukt wird abgesaugt und umkristallisiert.

Tabelle 1: Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Schmp. °C	Ausb./ Variante %
1-1	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	136-137 (Methanol)	38/B
1-2	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	179-181 (Methanol)	47/A
1-3	H	CO ₂ CH ₃		(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	H	Öl	45/A
1-4	CH ₃	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	86-88 (Methanol)	34/C
1-5	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	97-98 (Methanol)	32/A
1-6	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-ClC ₆ H ₄	H	192-193 (Methanol)	41/C
1-7	H	COCH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-ClC ₆ H ₄	H	172-173 (Methanol)	29/B
1-8	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	C ₆ H ₅		(CH ₂) ₄	192-194 (Ethanol)	26/B
1-9	H	CHO	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-ClC ₆ H ₄	H	208-210 (Methanol)	29/A
1-10	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂ CH ₂) ₂ NCO-fur-2-yl		4-ClC ₆ H ₄	H	234-236 (Acetonitril)	1/A

Beispiel 2

Bestimmung des Schutzes gegen den maximalen Elektrokrampf (MEK)

Durch elektrische Reizung der Vorderpfoten mit einem TUR-Reizstromgerät, Typ RS 12 (Impulsfrequenz 35Hz, Impulsbreite 20ms, Tastverhältnis 1:1, Gruppendauer zwischen 400 und 600ms, Stromstärke der Rechteckimpulse 50mA) wird bei Mäusen mit einem Gewicht von 18-22g KM ein Streckkrampf der Hinterextremitäten ausgelöst.

Antikonvulsiva schützen die Tiere vor dem maximalen Elektrokrampf.

Ergebnisse:

Verbindung 1-6: bei i.p.-Gabe: $ED_{50} = 3,9 \cdot 10^{-5}$ mol/kg

bei p.o.-Gabe: $ED_{50} = 4,5 \cdot 10^{-5}$ mol/kg

Verbindung 1-3: bei i.p.-Gabe: $5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg: 70%

Vergleichswerte: „Carbamazepin“: Bei i.p.-Gabe: $LD_{50} = 4,3 \cdot 10^{-5}$ mol/kg

Beispiel 3**Bestimmung der Wirkung im pentetrazolinduzierten Krampf**

Durch intravenöse Injektion in der Schwanzvene von Mäusen (18–22 g KM) tritt sofort ein Steckkrampf der Hinterextremitäten auf. Die Unterdrückung dieses Krampfbildes gilt als Kriterium für einen antikonvulsiven Effekt der getesteten Substanzen.

Ergebnisse:

Verbindung I-8: bei i.p.-Gabe: $ED_{50} \approx 4,5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg

bei p. o.-Gabe: $ED_{50} \approx 1,5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg

Beispiel 4**Bestimmung der Krampfschwelle**

Durch Infusion von 100 mg/kg Pentetrazol

(Infusionsgeschwindigkeit von 36 ml/h) über die Schwanzvene treten als erstes klonische Krämpfe (myoclonische Zuckungen) bei Mäusen (18–22 g KM) auf. Die Verlängerung der Infusionsdauer (in s) bis zum Auftreten der Krämpfe im Vergleich zu Kontrolltieren gilt als Erhöhung der Pentetrazolkrampfschwelle und somit als antikonvulsiver Effekt der getesteten Substanzen.

Ergebnisse:

Verbindung I-5: i. p. bei $5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg: 20,4% Erhöhung der Krampfschwelle

Verbindung I-4: i. p. bei $5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg: 19,4% Erhöhung

Beispiel 5**Bestimmung der orientierenden letalen Dosis**

Mäuse (18–22 g KM) erhalten die zu prüfenden Substanzen in Dosierungen von $5 \cdot 10^{-4}$, 10^{-3} und $5 \cdot 10^{-3}$ mol/kg i. v. 24 Stunden post applicationem wird die Letalität der Tiere bestimmt.

Ergebnisse:

Verbindung I-8: oLD größer als $5 \cdot 10^{-3}$ mol/kg

Beispiel 6**Bestimmung der analgetischen Wirkung mit dem Hot Plate Test**

Mäuse (18–22 g KM) werden 30 min nach Gabe der Testsubstanzen auf die Heizplatte (hot plate) von 56°C gesetzt, und es wird die Reaktionszeit auf diesen thermischen Schmerzreiz bestimmt. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von substanzbehandelten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren wird als analgetischer Effekt gewertet.

Ergebnisse:

Verbindung I-2: p. o. bei 10^{-3} mol/kg: 90% Hemmung (30 min p. a.)

Vergleichswert:

Analgin 55% Hemmung

Beispiel 7**Bestimmung der analgetischen Wirkung mit dem Essigsäure-writhing Test**

Durch i. p. Gabe von 0,6%iger Essigsäure werden bei Mäusen (18–22 g KM) Bauchdeckenkrämpfe (writhings) ausgelöst. Als Maß für die Wirkstärke einer Substanz dient die Reduktion der Zahl der writhing-Reaktionen behandelter Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe. Neben analgetisch wirksamen Verbindungen senken auch verschiedene ZNS-wirksame Verbindungen die writhings.

Ergebnisse:

Verbindung I-2: p. o. bei 10^{-3} mol/kg 71,3% Hemmung

Vergleichswert:

Analgin: p. o. bei 10^{-4} mol/kg 50% Hemmung

Beispiel 8**Bestimmung der Neurotoxizität mit dem Drehstabmodell**

Trainierte Mäuse (18–22 g KM) werden nach Substanzapplikation für 1 min auf den Drehstab (5 Umdrehungen/min) gesetzt. Als Maß für eine Substanzwirkung gilt das vorzeitige Herunterfallen vom Drehstab. Der protektive Index ergibt sich als Quotient von TD_{50}/ED_{50} MEK.

Ergebnis:

Verbindung I-8: $TD_{50} \approx 1,4 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; protektiver Index = 36

Vergleichswert:

Carbamazepin: $TD_{50} 2,2 \cdot 10^{-4}$ mol/kg

Protektiver Index = 5,1

Beispiel 9**Applikationsformen**

Für die Applikation werden unter anderem folgende Rezepturen vorgeschlagen:

Kapseln

3-Aminopyrrol der allgemeinen Formel I wird in der erforderlichen Menge in Polyethylenglykol suspendiert und in eine

Gelatinemischung der Zusammensetzung

Gelatine 1 Gewichtsteil

Glycerol 5 Gewichtsteile

Wasser 2 Gewichtsteile

eingearbeitet.

Kapseln

Es wird eine Mischung mit folgenden Bestandteilen hergestellt:

Lact so	5 Gewichtsteile
Kartoffelstärke	5 Gewichtsteile
Magnesiumstearat	1 Gewichtsteil

Diesem Gemisch wird die entsprechende Menge der Substanz der allgemeinen Formel I zugesetzt.

Die vorgenannten Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken. Es sind weitere Zubereitungen als Dragees, Tabletten, Lutschbonbons, Granulat, Pulver, wäßrige Suspension, Sirup und dergleichen möglich.